

Nephro molekular

Nephrologe 2011 · 6:524–528
 DOI 10.1007/s11560-011-0562-2
 Online publiziert: 13. Oktober 2011
 © Springer-Verlag 2011

Redaktion
 O. Witzke, Essen


U. Eisenberger

Klinik für Nephrologie und Hypertonie, Universitätsspital Bern

Febuxostat

Chemische Formel ►

Der vollständige chemische Name von Febuxostat lautet „2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methyl-thiazol-5-carboxylsäure“.

Die Strukturformel des Moleküls ist in  **Abb. 1** dargestellt.

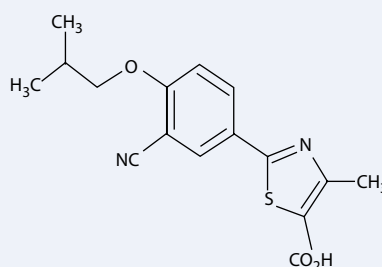


Abb. 1 ◀ Strukturformel von Febuxostat


Pharmakokinetische Eigenschaften ►

Febuxostat ist ein oral wirksamer Inhibitor der Xanthinoxidase und mindert über diesen Mechanismus die Harnsäurekonzentration im Serum. Im Gegensatz zu den bisher gebräuchlichen Purinanalogia wie Allopurinol oder Oxypurinol blockiert Febuxostat nur die Xanthinoxidase und keine weiteren Schritte des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels [1].

Mit einer Absorptionsrate von 85% innerhalb 1 h nach oraler Einnahme und einer Halbwertszeit von 4–18 h ist die einmalige Tagesgabe wirksam. Die AUC nimmt im getesteten Dosisbereich von 10–240 mg bei gesunden Probanden linear zu [2]. Febuxostat hat ein geringes Verteilungsvolumen (0,7 l/kg) und ist zu 99% an Plasmaproteine gebunden. Der Metabolismus erfolgt hauptsächlich über die Leber durch Glucuronidierung (22–44%) und durch Oxidation an verschiedenen Cytochromen (2–8%). Dabei werden 50% unverändert über den Stuhl ausgeschieden, und 50% erreichen entweder unverändert (1–6%) oder metabolisiert den Urin.

Bei einer Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate auf 10–30 ml/min nimmt die AUC von Febuxostat um das 1,4-Fache und die der aktiven Metaboliten auf das 1,8-Fache zu. Diese Zunahme der AUC ist vermutlich bedingt durch die vermehrte biliäre Ausscheidung bei eingeschränkter Niereninsuffizienz, die in einer Zunahme des enterohepatischen Kreislaufs resultiert. Eine Dosisanpassung ist bei leichter und mittlerer Niereninsuffizienz nicht notwendig [1, 2]. Auch bei leichter und mittlerer Leberinsuffizienz (Child A und B) kann eine normale Dosierung erfolgen [3].

Pharmakodynamische Eigenschaften ►

Auslöser der Gicht ist neben externen begünstigenden Faktoren v. a. die Hyperurikämie. Harnsäure entsteht über den Abbau der Purine Adenosin und Guanosin. Nach Abspaltung der Desoxyribose bilden sich dabei Inosin und Guanin, welche weiter zu Hypoxanthin respektive Xanthin abgebaut werden. Die Xanthinoxidase der Leber metabolisiert diese weiter zur Harnsäure ( **Abb. 2**).

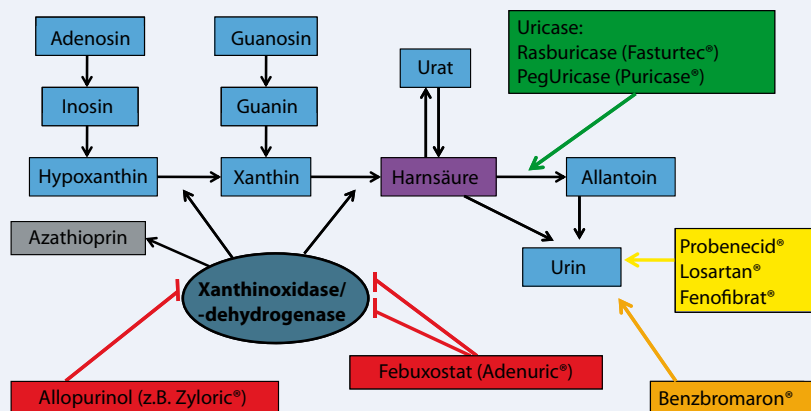


Abb. 2 ▲ Harnsäuremetabolismus und Interventionsmöglichkeiten zur Therapie einer Hyperurikämie

Febuxostat bindet an den Kanal, der zum aktiven Teil des Enzyms, dem Molybdänkern, führt und blockiert so den Umsatz von Xanthin in Hypoxanthin. Purinanaloga wie Allopurinol hemmen ebenfalls die Xanthinoxidase. Dies geschieht durch kompetitive Substrathemmung über die Strukturähnlichkeit von Allopurinol und Hypoxanthin. Die Wirksamkeit von Febuxostat wurde in 3 randomisierten, kontrolliert durchgeführten Phase-3-Studien an insgesamt über 4000 Patienten untersucht [4, 5, 6]. Eingeschlossen wurden Patienten mit Gicht und einer Serumharnsäure von mehr als 480 µmol/l. Primärer Endpunkt aller Studien war eine Senkung der Harnsäure auf weniger als 360 µmol/l.

In allen Studien war Febuxostat (Tagesdosis 80–240 mg) effektiver zur Harnsäuresenkung als Allopurinol (Tagesdosis 100–300 mg) oder Placebo. Zwischen 50 und 70% der mit Febuxostat behandelten Patienten erreichten das Therapieziel, während es in den Kontrollgruppen mit Allopurinol nur 20–40% waren. In der niedrigen Dosis von 40 mg war die Wirkung von Febuxostat äquivalent zur Gabe von 300 mg Allopurinol [6]. In 2 der genannten Studien wurden auch niereninsuffiziente Patienten mit einer eingeschränkten Kreatinin-Clearance bis minimal 30 ml/min eingeschlossen, die ebenfalls einen Vorteil für Febuxostat zeigten [5, 6].

Allerdings kam es unter Febuxostat zu einer initialen Zunahme der Gichtanfälle im Vergleich zur Allopurinolgruppe, obwohl in allen 3 Studien eine mindestens 8-wöchige antiinflammatorische Prophylaxe mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum gegeben wurde. Nach mehr als 3 Monaten Therapiezeit war die Häufigkeit der Gichtanfälle unter Febuxostat und Allopurinol vergleichbar. Die Auflösung von Gichttophi war nur unter der Gabe von Febuxostat 120 mg effektiver im Vergleich zur Placebogruppe [5]. In einer offenen 3-jährigen Extensionsstudie war die Resolution der Gichttophi unter Febuxostat 80 mg (46%) und 120 mg (36%) besser als unter Allopurinol (29%) [7].

Zu den häufig berichteten Nebenwirkungen der Therapie mit Febuxostat gehörten v. a. erhöhte Leberwerte (4–6%) und Diarrhoe (6–13%), wobei die Frequenz unter der Therapie mit Allopurinol ähnlich war. Hypertonie trat mit Febuxostat 80 mg und Placebo häufiger auf als mit Allopurinol und Febuxostat in höheren Dosierungen. Daneben wurde vereinzelt über eine Erhöhung des thyroideastimulierenden Hormons unter Febuxostat berichtet. Obwohl nicht signifikant, traten kardiovaskuläre Ereignisse unter Febuxostat in einer Studie vermehrt auf [5]. Deshalb wurden in der Folgestudie die kardiovaskulären Ereignisse sorgfältig untersucht, zeigten jedoch keinen Unterschied zwischen Febuxostat- und Kontrollgruppe [6]. Insgesamt wurden 9 Todesfälle in allen 3 Studien berichtet, von denen keiner mit der jeweiligen Studientherapie im Zusammenhang stand.

◀ Nebenwirkungen

Fazit für die Praxis ►

- Febuxostat ist ein wirksamer oraler Inhibitor der Xanthinoxidase, der v. a. bei Unverträglichkeit oder Therapieversagen von Allopurinol eingesetzt werden sollte.
- Febuxostat ist gut verträglich, auch wenn aufgrund der Häufung kardiovaskulärer Ereignisse eine Gabe bei Patienten mit bereits bestehender koronarer Herzerkrankung oder Herzinsuffizienz aktuell nicht empfohlen wird. Die Gabe bei Niereninsuffizienz ist unproblematisch, wobei zu beachten ist, dass Daten für Patienten mit einer Kreatinin-Clearance unter 30 ml/min nicht vorhanden sind. Dagegen sollte Febuxostat bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nicht eingesetzt werden. Eine regelmässige Überwachung der Leberwerte ist in jedem Fall wichtig.
- Febuxostat sollte nicht mit Medikamenten eingesetzt werden, die über die Xanthinoxidase metabolisiert werden, wie Theophyllin, 6-Mercaptopurin oder Azathioprin. Ähnlich wie bei Allopurinol kommt es dann zu einer toxischen Erhöhung dieser Substanzen mit potenziell auch tödlichen Konsequenzen.
- Die empfohlene Startdosis in Deutschland beträgt 80 mg Febuxostat pro Tag und kann auf maximal 120 mg gesteigert werden. Da zu Beginn der Therapie mit Febuxostat die Rate der Gichtanfälle erhöht ist, sollte in dieser Zeit eine entsprechende Prophylaxe erfolgen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. U. Eisenberger
 Klinik für Nephrologie und Hypertonie,
 Universitätsspital Bern
 Freiburgstr. 10, CH-3010 Bern
 Schweiz
 ute.eisenberger@insel.ch

Interessenkonflikt. Die korrespondierende Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur ►

1. Takano Y, Hase-Aoki K, Horiuchi H et al (2005) Selectivity of febuxostat, a novel non-purine inhibitor of xanthine oxidase/xanthine dehydrogenase. *Life Sci* 76:1835–1847
2. Mayer MD, Khosravan R, Vernillet L et al (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of febuxostat, a new non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase in subjects with renal impairment. *Am J Ther* 12:22–34
3. Khosravan R, Grabowski BA, Wu JT et al (2006) Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 45:821–841
4. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL et al (2005) Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353:2450–2461
5. Schumacher HR Jr, Becker MA, Wortmann RL et al (2008) Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum* 59:1540–1548
6. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR et al (2010) The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther* 12:R63
7. Becker MA, Schumacher HR, MacDonald PA et al (2009) Clinical efficacy and safety of successful longterm urate lowering with febuxostat or allopurinol in subjects with gout. *J Rheumatol* 36:1273–1282

Hier steht eine Anzeige.



Hier steht eine Anzeige.

